



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP 00 / 2382
EJU
Bescheinigung

REC'D / 8 APR 2000	
WIPO	PCT

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

09/937313

"Pulverförmige Solubilisationshilfsstoffe für feste pharmazeutische Darreichungsformen"

am 25. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 9/20 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 24. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 13 606.8

Wallner

Patentansprüche

1. Pulverförmige Hilfsstoffe zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, enthaltend ein pharmazeutisch akzeptables Polymer und eine flüssige oder halbfeste solubilisierend wirkende oberflächenaktive Substanz.
2. Hilfsstoff nach Anspruch 1, enthaltend eine oberflächenaktive Substanz mit einem Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 40°C.
3. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend eine oberflächenaktive Substanz mit einem HLB-Wert von 10 bis 15.
4. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als pharmazeutisch akzeptables Polymer ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons.
5. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend mehr als 10 und bis zu 70 Gew.-% der oberflächenaktiven Substanz.
6. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend als oberflächenaktive Substanzen ethoxilierte Sorbitanfettsäureester.
7. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als oberflächenaktive Substanz Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Rizinusöl, hydriertem Rizinusöl oder mit 12-Hydroxystearinsäure.
8. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Hilfsstoffen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung enthaltend die oberflächenaktive Substanz sowie das pharmazeutische akzeptable Polymer sprühtrocknet.
9. Verfahren zur Herstellung von Hilfsstoffen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Inhaltsstoffe in einem Extruder zu einer homogenen Schmelze verarbeitet und anschließend der Formgebung zuführt.

jpl

Pulverförmige Solubilisationshilfsstoffe für feste pharmazeutische Darreichungsformen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pulverförmige Hilfsstoffe mit hoher Beladungsdichte an solubilisierend wirkenden oberflächenaktiven Substanzen zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, enthaltend ein pharmazeutisch akzeptables Polymer und eine flüssige oder halbfeste solubilisierend wirkende oberflächenaktive Substanz.

Die Auflösengeschwindigkeit vieler schwer wasserlöslicher Wirkstoffe kann durch Vermischung mit Polymeren wie zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon erhöht werden. Die Vermischung kann beispielsweise durch Verreibung, Schmelzextrusion von Polymer-Wirkstoff-Gemischen, Copräzipitation, Sprühtrocknung von Polymer-Wirkstoff-Lösungen oder Granulierung von Wirkstoff-Polymer-Gemischen im Wirbelbett oder durch Feuchtexttrusion erfolgen. Häufig jedoch ist die Auflösengeschwindigkeit und die Bioverfügbarkeit solcher Polymer-Wirkstoff-Mischungen nicht ausreichend.

Es ist allgemein bekannt, daß man die Auflösengeschwindigkeit und die Bioverfügbarkeit durch Zugabe einer oberflächenaktiven Substanz erhöhen kann.

Aus der US-A 5,834,472 ist beispielsweise bekannt, daß durch Mitverwendung einer nichtionischen oberflächenaktiven Substanz die Bioverfügbarkeit eines speziellen Antifungicids erhöht werden kann.

In der WO 93/11749 ist ein Verfahren zur Herstellung fester Dispersionen schwer wasserlöslicher Wirkstoffe beschrieben, bei dem zunächst Wirkstoff und polymerer Träger vermischt werden und diese Mischung anschließend mit einer Lösung einer oberflächenaktiven Substanz im Wirbelbett granuliert wird. Die entstehenden Granulate werden dann mit Hilfe eines Extruders mit Heizzone extrudiert, gemahlen und zu Arzneiformen verarbeitet.

Eine Vielzahl von oberflächenaktiven Substanzen mit solubilisierenden Eigenschaften sind jedoch flüssig oder halbfest. Derartige Lösungsvermittler werden im allgemeinen in Formulierungen eingesetzt, die zur Abfüllung in Hart- oder Weichgelatine kapseln bestimmt sind oder in Lösungen zur intravenösen oder oralen Applikation.

Die Verwendung solcher Lösungsvermittler in für die Solubilisation schwerlöslicher Wirkstoffe relevanten Mengen von größer 10 Gew.-%, bezogen auf das Tablettengewicht, bereitet aufgrund der wachsartigen Konsistenz jedoch Probleme hinsichtlich der

5 Verarbeitbarkeit der Formulierungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, eine Vorgehensweise zu finden, die den Einsatz größerer Mengen an flüssigen oder halbfesten solubilisierend wirkenden oberflächenaktiven Substanzen

10 erlaubt, ohne daß die verarbeitungstechnischen Nachteile auftreten.

Demgemäß wurde ein pulverförmiger Hilfsstoff, enthaltend neben einem pharmazeutisch akzeptablen Polymer mehr als 10 und bis zu

15 50 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge des Hilfsstoffs, einer flüssigen oder halbfesten solubilisierend wirkenden oberflächenaktiven Substanz.

20 Flüssig oder halbfest bedeutet im Sinne dieser Erfindung, daß die oberflächenaktive Substanz bei 20°C flüssig ist bzw. einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 60°C, bevorzugt 20 bis 50°C, besonders bevorzugt 20 bis 40°C aufweist. Die oberflächenaktive Substanz weist bevorzugt einen HLB-Wert (Hydrophilic Lipophilic

25 Balance) im Bereich von 2 bis 18, besonders bevorzugt von 10 bis 15 auf.

Als oberflächenaktive Substanz kommen folgende nichtionischen Verbindungsklassen in Betracht:

30

Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockcopolymere (Poloxamere)

Polyethylenglykole mit mittleren Molekulargewichten im Bereich von 300 bis 6000

35

gesättigte und ungesättigte polyglykolisierte Glyceride wie sie beispielsweise unter den Markennamen Gelucire® oder Labrafil® bekannt sind, halbsynthetische Glyceride, Fettsäureester oder Ether von Fettsäurealkoholen

40

So eignen sich insbesondere ethoxilierte Sorbitanfettsäureester wie beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,

45 Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,

Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat oder Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.

5

Weiterhin eignen sich Sorbitanfettsäureester wie beispielsweise Sorbitanmonolaurat.

- Bevorzugte Solubilisatoren sind Umsetzungsprodukte von wechselnden Mengen Ethylenoxid mit Ricinusöl, hydriertem Ricinusöl oder 12-Hydroxystearinsäure, beispielsweise Polyoxyethylenglycerolricinolat-35, Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat oder PEG-660-12-Hydroxystearinsäure(Polyglykolester der 12-Hydroxystearinsäure mit 30 mol-% Ethylenglykol.

15

Ebenso eignen sich Macrogol-6-cetylstearylether oder Macrogol-25-cetylstearylether.

- 20 Als pharmazeutisch akzeptable polymere Trägermaterialien für den erfindungsgemäßen Hilfsstoff eignen sich insbesondere wasserlösliche Polymere. Bevorzugt sind Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, bevorzugt 17 bis 30, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Copolymere mit Vinylacetat oder Vinylpropionat wie beispielsweise Copovidon (VP/VAC-60/40).

25

- Weiterhin kommen in Betracht Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, das auch teilweise oder vollständig verseift sein kann. Ebenso eignen sich Acrylat-Polymere vom Eudragit-Typ.

30

- Geeignete Polymere sind auch Cellulosederivate wie Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen oder Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, beispielsweise Ethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

35

- Die Herstellung der Hilfsstoffe kann auf verschiedene Weisen erfolgen. So kann man beispielsweise den Solubilisator zu einer Lösung des Polymers geben und das Lösungsmittel anschließend entfernen. Als Lösungsmittel kommt insbesondere Wasser, aber auch Ethanol oder längerkettige Alkohole wie Isopropanol, Propanol, Butanole oder auch Aceton oder Mischungen solcher Lösungsmittel in Betracht. Bevorzugtes Trocknungsverfahren ist die Sprühtrocknung.

45

Weiterhin können die Hilfsstoffe nach an sich bekannten Granuliertverfahren wie beispielsweise der Wirbelbettgranulation, wobei eine den Solubilisator enthaltende flüssige Phase auf den festen Träger aufgesprüht wird.

5

Die pulverförmigen Hilfsstoffe lassen sich weiterhin auch durch Schmelzextrusion in Abwesenheit von Lösungsmitteln herstellen. Bei der Schmelzextrusion kann die flüssige Solubilisatorphase kontinuierlich oder diskontinuierlich in den Extruder eindosiert

10 werden. Die so erhaltenen Schmelze kann auf verschiedene Weise zu Pulvern verarbeitet werden.

So kann das strangförmig durch eine Düse oder Lochplatte austretende Extrudat durch übliche Abschlagstechniken, insbesondere dem Heissabschlag granuliert und gegebenenfalls noch vermahlen

15 werden. Man kann die Schmelze auch über den offenen Extruderkopf ausfahren, wobei ebenfalls Granulate entstehen. Der Solubilisator enthaltende Hilfsstoff kann auch durch Kalandrierung zu Tabletten gepreßt und dann vermahlen werden. Zusätzlich kann die Vermahlung im Extruder erfolgen oder eine Granulierung über sogenannte

20 Walzenstühle.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen solubilisatorhaltigen Pulver auch noch weitere Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Fließregulierungsmitteln, Farbstoffe, Formentrenn-

25 mittel, Fette und Wachse, Sprengmittel, Füllstoffe und weitere übliche Tablettierhilfsstoffe, wie beispielsweise Zucker, Zuckeralkohole oder Stärkeabbauprodukte.

Die erfindungsgemäßen Pulver sind freifließend und weisen vor-

30 zugsweise Korngrößen von 10 bis 1000 μ auf.

Sie können uneingeschränkt zur Herstellung von festen oral applizierbaren Formen wie Tabletten, Mikrotabletten, Sachetfüllungen, Brausetabletten, Lutschtabletten, Pellets oder Pastillen ver-

35 arbeitet werden. Solche Formen können nach den gängigen pharmazeutischen Verfahren wie Schmelzextrusion, Tablettierung durch Verpressen oder Pastenextrusion mit anschließender Formgebung.

Die erfindungsgemäßen Pulver eignen sich grundsätzlich für

40 Formulierungen sämtlicher pharmazeutischer, kosmetischer oder diätätischer Wirkstoffe. Insbesondere eignet er sich für Formulierungen von ZNS-aktiven Substanzen, Dihydropyridinderivaten, Protease-Inhibitoren, Reverse-Transskriptase-Inhibitoren, Antimykotika oder Zytostatika.

45

5

Besonders vorteilhaft an den erfindungsgemäßen Pulvern ist auch, daß weitere flüssige Substanzen wie z.B. Öle in den pulverförmigen Hilfsstoff eingearbeitet werden können und dann insbesondere bei öllöslichen Wirkstoffen zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führen.

Beispiele

Beispiel 1

- 10 In 5 l einer 20 %igen wäßrigen Lösung (m/V) von Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 (Kollidon 30) wurden 1,65 l einer 20 %igen wäßrigen Lösung (m/V) von Cremophor RH 40 (Umsetzungsprodukt von 1 mol hydriertem Ricinusöl mit 45 mol Ethylenoxid) bei Raumtemperatur eingerührt. Die dabei erhaltene
- 15 Lösung wurde anschließend sprühgetrocknet. Man erhielt ein feines Pulver.

Beispiel 3

- 20 In einen Zweischnellenextruder (ZSK 30 Werner & Pfleiderer) wurde mit 2 kg/h eines Copolymers aus 60 Gew.-% Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 mittels einer Waage zudosiert. Gleichzeitig wurde über eine Pumpe geschmolzenes Cremophor RH 40 kontinuierlich am Schuß 3 in den Extruder mit
- 25 einer Pumprate von 0,5 kg/h zudosiert. Die Mischung wurde im Extruder homogenisiert und plasifiziert und anschließend mittels Kalandrierung kalandriert.

Temperaturen [°C]: 30 78 120 109 110 110

Düse [°C]: 103

- 30 Vakuum: 80 mbar

Die kalandrierten Formlinge wurden mittels einer Ringsiebmaschine der Fa. Retsch (Sieb 2 mm) vermahlen.

Tablettierung

35

50 Gew.-% des erhaltenen Pulvers wurde mit 10 Gew.-% Crospovidone, 10 Gew.-% Ca-Silikat, 8,5 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, 20 Gew.-% Cyclosporin, 0,5 Gew.-% Mg-Stearat und 1 Gew.-% Aerosil (hochdisperse Kieselsäure) zu 500 mg Tabletten

- 40 verpreßt.

Beispiel 3

- In einen Zweischnckenextruder (ZSK 30 Werner & Pfleiderer) wurde mit 2 kg/h ein Copolymer aus 60 Gew.-% Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 mittels einer Waage zudosiert. Gleichzeitig wurde über eine Pumpe geschmolzenes Cremophor RH 40 im Gemisch mit 20 Gew.-% Maisöl kontinuierlich am Schuß 3 in den Extruder mit einer Pumprate von 0,5 kg/h zudosiert. Die Mischung wurde im Extruder homogenisiert und plastifiziert und anschließend mittels Kalanders kalandriert. Die konfektionierte Mischung enthielt:
- 80 Gew.-% Kollidon VA 64 (Copovidon)
 - 16 Gew.-% Cremophor RH 40
 - 4 Gew.-% Maisöl
- 15 Temperaturen [°]: 30 70 115 105 105 105
Düse (°C): 103
Vakuum: 80 mbar

20

25

30

35

40

45

Pulverförmige Solubilisationshilfsstoffe für feste pharmazeutische Darreichungsformen

5 Zusammenfassung

Das Verfahren betrifft pulverförmige Hilfsstoffe zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, enthaltend ein pharmazeutisch akzeptables Polymer und eine flüssige oder halb-
10 feste solubilisierend wirkende oberflächenaktive Substanz.

15

20

25

30

35

40

45

THIS PAGE BLANK (USPTO)